Proteïnkörpertherapie
mit Berücksichtigung des Aolans.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

der

Hohen Medizinischen Fakultät zu Marburg

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Otto Feuerriegel,
praktischer Arzt.
aus Gandersheim.

MARBURG 1921.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 9. II. 20.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Priv.-Doz. Dr. Ruete.
Correferent: Prof. v. Bergmann.

Die Heilbestrebungen, welche von dem Gedanken der aktiven Immunisierung ausgehend, den Verlauf der Infektionen durch parenterale Zufuhr der Erreger oder ihrer anscheinend wirksamen Bestandteile zu beeinflussen versuchen, werden unter der Bezeichnung der spezifischen Vakzinetherapie zusammengefaßt. Die ältesten Versuche in dieser Richtung stellt die spezifische Tuberkulintherapie in allen ihren Variationen dar.

Erst in neuerer Zeit wurden auch andere Infektionen mit Vakzine behandelt. Wir verdanken es dem Engländer Wright, daß die Vakzinetherapie in Deutschland wieder zur Geltung kam. Im Jahre 1908 legte er in einer gemeinsamen Sitzung der medizinischen Hauptgruppe in Köln die Prinzipien der Vakzinetherapie dar. Wright geht von der Voraussetzung aus, daß sich im Blutserum Stoffe befinden, die in Berührung mit Leukozyten und Bakterien bewirken, daß letztere phagozifiert werden; er nannte diese Stoffe Opsonine. Fast bei jeder Infektionskrankheit brachte Wright die spezifische Vakzine, mit der er abgetötete Bakteriensuspensionen bezeichnete, in Anwendung.

Die Opsoninlehre Wrights wurde indessen bald verdrängt durch die Antigenantikörpervorstellung, die sich auf die Seitenkettentheorie Ehrlichs stützte. Die parenteral einverleibten Bakterien sollten als spezifische Antigene wirken, welche Rezeptoren im Überfluß bilden, sodaß eine Immunisierung eintritt. In der Literatur sind 3 Methoden der Vakzinetherapie ausgegeben:

1. Nach Wright eine konservative Methode, bei der nur kleinste Dosen zu Anwendung kommen und jegliche Reaktion, sowohl allgemeiner wie lokaler Natur, peinlich vermieden wird.

2. Die deutsche Methode, die von Bruck besonders empfohlen wurde, kann als eine heroische bezeichnet werden. Bruck

führte auf einmal eine große Menge von Bakterien (20 bis 30 Millionen) ein und hielt es für notwendig, eine starke Reaktion, allgemeine wie lokale, hervorzurufen; er dachte sich dabei, daß die lokale Reaktion uns eine lokale Antikörperreaktion anzeigt, und eine Besserung im lokalen Prozeß herbeiführt.

3. In der Mitte dieser Extreme steht die Methode Reiters und Friedländers, die mittlere Dosen anwendeten.

Bald wurden aber Tatsachen gefunden, welche mit obigen Gedanken, auf denen die Vakzinetherapie aufgebaut war, nicht in Einklang zu bringen waren.

Als Rumpf von den Versuchen Fränkels mit Typhusvakzinetherapie erfuhr, kam er auf den Gedanken, ob sich nicht im Parallelismus zur Variolaimmunität nach Kuhpockenvakzination an Stelle der Typhusvakzine ein nicht oder nur wenig pathogener Mikroorganismus mit dem gleichen Erfolge verwenden ließe. Er versuchte abgetötete Pyozeaneuskulturen beim Typhus und fand prinzipiell die gleiche Wirkung wie Fränkel. 1911 hat dann M. Renaud die bedeutungsvolle Tatsache gefunden, daß seine Typhusvakzine in ganz verschiedenartigen Krankheitsfällen einen deutlichen therapeutischen Effekt hatten. Er berichtete über Besserungen, ja Heilungen bei lokalen Infektionen (Phlegmone, Eiterungen, Furunkeln, Peritonitis, Osteomyelitis, Tuberkulose-Affektionen). Durch die Arbeit Renauds war die Heterovakzinetherapie inauguriert. Die ausgebreitetste Verwendung erhielt sie aber erst während des Krieges. Zahlreiche Autoren wie Kraus, Zupnik, von Müller, Heiner, Reilmayer, Rumpf und Lüdke berichten über ihre Erfahrungen mit Heterovakzine.

Als Heterovakzine wurden nicht nur Kolibakterien, sondern auch Staphylokokken, Pyozeaneus, Choleravibrionen, Dysentriebazillen, Gonokokken u. a. verwandt. Kraus hat bereits in seiner ersten Mitteilung die Bemerkung gemacht, daß die Wirkung der Vakzine auf den Typhus vielleicht auf einer Wirkung des artfremden Eiweißes beruht. Nachdem dann Lüdke über die günstige Einwirkung des Deuteroalbumopräparates von Merck auf den Typhus bei intravenöser Injektion berichtet hatte, war das wirksame Prinzip der Typhusbehandlung, wie wir sie bisher

verfolgt haben, unserer Erkenntnis näher gerückt. R. Schmidt erkannte, nachdem er auch mit Milchinjektionen die gleichen Resultate erzielt hatte, daß die Erfolge der Therapie die gleichen Grundlagen zu haben schienen, wie ähnliche Behandlungsmethoden, die bei verschiedenen Affektionen als günstig wirkend bekannt waren, und er faßte alle diese therapeutischen Bestrebungen, die offenbar dieselbe Wirkungsart haben mußten, unter den Namen „Proteïnkörpertherapie" zusammen. Jede Therapie, die mit dem unspezifischen Effekt parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern rechnet, fällt in diesen Begriff. Doch zweifellos beruhen, wie neuere Erfahrungen lehren, erwähnt seien nur die Erfolge Bingels bei Diphtherie mit normalen Pferdeseruminjektionen, auch scheinbar spezifisch wirkende Behandlungen entweder ganz oder teilweise auf den Prinzipien der unspezifischen Eiweißtherapie.

Die verschiedensten Autoren (Paltauf, de Gröer, Sael, Holler und Bessau) suchten eine Erklärung der Proteïnkörpertherapie zu geben. Allen diesen Erklärungsversuchen ist das eine gemeinsam, daß sie einen Faktor aus dem ganzen komplizierten Erscheinungskomplex, der nach parenteraler Proteïnkörperzufuhr auftritt, herausnahmen und ihn für die Ursache des Erfolges halten. Dagegen hat nur ein einziger Erklärungsversuch den ganzen Komplex als solchen im Auge, das ist die Theorie W. Weichardts, deren große Bedeutung für die vorliegende Frage R. Schmidt zuerst erkannt hat. Weichardt hatte schon im Jahre 1907 die Beobachtung gemacht, daß bei Tieren nach parenteraler Zufuhr von hohen molekularen Eiweißabbauprodukten in bestimmter Dosis eine hochgradige Steigerung der Leistungsfähigkeit eintritt. Diese ist nicht nur auf ein einziges Organsystem beschränkt, sondern erstreckt sich auf die verschiedensten Organfunktionen. So werden nicht nur Muskelleistungen, sondern auch Drüsenfunktionen, wie die Milchsekretion bei Ziegen in ihrer Intensität bedeutend gesteigert. Es schien sich also um eine ganz allgemeine Erhöhung der Vitalität der Lebenssubstanz zu handeln; in diesem Sinne prägte Weichardt den Ausdruck der „Protoplasmaaktivierung".

Die Protoplasmaaktivierung scheint, wie Schmidt zuerst

betonte, im Mittelpunkt der Proteïnkörpertherapie zu stehen und wohl das wichtigste Prinzip des therapeutischen Effektes der parenteralen Einverleibung von Proteïnen zu sein. Und eben die Allgemeinheit und Unspezifität des Effektes bedingte es, daß der Indikationsbereich der Therapie ein so weiter war, daß die einzelnen Zweige der Proteïnkörpertherapie bis zu R. Schmidt als völlig getrennt von einander und in ihrem engeren Reiche als spezifisch gelten. — Gerade diese Unspezifität der Wirkung der Proteine bringt es auch mit sich, daß es im Grunde sehr schwer ist, sich im einzelnen Falle für ein bestimmtes Proteïn zu entscheiden, da der prinzipielle Wirkungsmodus derselbe zu sein scheint. Allerdings ist es zweifellos, daß quantitative Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen bisher angewandten Eiweißkörper bestehen, und daß auch gewisse Nebenwirkungen, die recht verschieden sein können, mit in Betracht zu ziehen sind, da gerade diese Nebenwirkungen entweder ein die angestrebte Wirkung unterstützendes Moment, in anderen Fällen aber geradezu schädigend wirken können (z. B. ist das bei der Milchbehandlung der Gonorrhöe auftretende Fieber von nicht zu unterschätzendem Einfluß, während Fieber bei der Behand- der Tuberkulose wieder vermieden werden müssen).

Die Erfahrungen, welche die Proteïnkörpertherapie brachte, haben die ursprünglichen Ergebnisse von W. Weichardt um eine große Anzahl von Tatsachen vermehrt und bilden so neue Stützpunkte für die Theorie der Protoplasmaaktivierung.

Eine allgemeine Analyse der bisher bekannten Folgen einer Injektion von Eiweißlösungen kann uns am besten über die Verhältnisse orientieren. Auf einer gesteigerten Erregbarkeit und der Verstärkung entzündlicher Reaktionen des Gewebes im Gefolge einer Proteïninjektion beruht eine sehr häufig eintretende, ganz unspezifische Herdreaktion, oft mit Fieberanstieg einhergehend. In 77 Prozent der Fälle von initialer Lungentuberkulose, denen Typhusvakzine injiziert wurden, fand A. Meyer ein Aufflammen des Prozesses im Sinne einer Herdreaktion, wie nach der scheinbar ganz spezifischen Injektion von Tuberkulin. Gelenkprozesse der verschiedenartigsten Ätiologie reagierten nach Injektion von 5 ccm Milch intraglutäal und anderen

Proteïnkörpern (Albumosen, Vakzinen) mit erhöhter Schmerzhaftigkeit.

Müller, Weiß u. a. berichten über eine Verstärkung der Entzündungserscheinungen bei Bubonen und gonorrhöischen Prozessen, die mit Milch behandelt wurden. Ähnliche Reaktionen bestehen bei mit Milch behandelten Konjunktividen und mit Aolan behandelten Hauterkrankungen (Furunkulose, Trichophytie u. a.

Von weiteren Reaktionen, die im Gefolge parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern auftreten, sind die Blutveränderungen hervorzuheben. Das Auftreten der Leukozytose ist als Reizung und Hyperaktivität des Knochenmarkes aufzufassen.

Da die Leukozyten als die hauptsächlichsten Träger der Immunitätsvorgänge angesehen wurden, so hat man schon vor Jahren das Hervorrufen von Leukozyten als therapeutisches Prinzip hingestellt, auch jetzt wird sehr häufig die Leukozytose einseitig in den Mittelpunkt des Effektes der Proteïnkörpertherapie hingestellt (E. F. Müller und Zalensky). Mit größter Wahrscheinlichkeit ist aber die Leukozytose wie alle anderen Folgeerscheinungen mit ein Ausdruck der allgemeinen Hyperaktivität des Organismus. Zugleich mit der Leukozytose geht ein oft sehr starkes Ansteigen der Blutplättchen vor sich (Meixner u. Decastello), beruhend auf einer Funktionssteigerung der Blutplättchen abschnürenden Riesenzellen des Knochenmarks (Ogata). Auf vermehrter Umwandlung des Glykogens der Leber ist wohl der Anstieg des Blutzuckerspiegels zu beziehen (J. Löwy). Ferner wurden, wie besonders v. d. Velden nachwies, nach parenteraler Zufuhr von Proteïnen die Gefäßendothalien zu vermehrter Abgabe des Thrombozyms angeregt, deren Folge die Gerinnungsbeschleunigung des Blutes ist. Auch ein Anstieg des Immunkörpertiters im Serum nach Proteïninjektionen wurde von mehreren Forschern nachgewiesen (Fleckseder, Conradi, Bieling).

Ganz eindeutig ist die Vitalitätssteigerung nach Zufuhr von Eiweißkörpern auch in den Versuchen von Hocke, Doberauer und Pitroff: Das Narbengewebe, das sich in einer künstlich erzeugten Muskelwunde bei Kaninchen bildet, wurde viel stärker

entwickelt, wenn die Tiere mit Gelatineinjektionen vorbehandelt wurden. Ganz analoge Wirkungen bedeuten die Beobachtungen von Dziembowski, der durch Milchinjektionen eine schnellere Konsolidierung von Knochenfragmenten erzielte. Die bisherigen Erörterungen zeigen wohl zur Genüge, daß die Wirkung parenteraler Zufuhr sich auf den Gesamtorganismus erstreckt.

Nunmehr wenden wir uns den einzelnen Gebieten zu, in denen die Proteïnkörpertherapie Anwendung fand. Das Hauptgebiet sind noch immer Infektionskrankheiten. Wie die Erfahrungen zeigen, ist wohl die spezifische Vakzinetherapie im Prinzip nur ein Teilgebiet der Proteïntherapie. Die Erfolge, die man mit den spezifischen Vakzinen hatte, traten auch ein, wenn Heterovakzine, d. h. Aufschwemmung von Bakterien, die überhaupt nichts mit dem betreffenden Krankheitsprozeß zu tun haben, angewandt wurden. Wie Iso- und Heterovakzine wirken aber auch andere Eiweißkörper. So wurden z. B. bei Behandlung des Typhus außer den verschiedenen Isovakzinen, Koli-Dysentrie-, Mäusetyphus-, Staphylokokkenaufschwemmungen, Deuteroalbumosen (zuerst Lüdke), Pepton (Wolf), Milch (zuerst Saxl) verwendet, in neuester Zeit bei Haut- und venerischen Erkrankungen Terpentin- und Krobonöle (zuerst Klingmüller), Aolan bei eitrigen Erkrankungen der Haut (Furunkulose) und Hautpilzerkrankungen (zuerst E. F. Müller, dann Antoni, Reese, Ruete).

Mit am häufigsten wurde die Proteïnkörpertherapie wohl beim Typhus angewandt. Wenn wir alle Mitteilungen zusammenfassend überblicken, so kann man wohl sagen, daß hier in einer Anzahl von Fällen ein deutlicher Nutzeffekt zu erzielen ist. In einigen Fällen bleibt der Effekt ohne jeden Erfolg. In anderen Fällen aber fällt das Fieber schon nach einer Injektion und bleibt dauernd normal, in wieder anderen Fällen kommt es zu einer schnell verlaufenden Lyse.

Die Heterovakzine wurde nicht nur beim Typhus, sondern auch bei den verschiedensten anderen Infektionen versucht: bei puerperalen Prozessen (Kraus und Mazza, Werner) bei gonorrhöischer Arthritis (Bloch Typhusvakzine), Erysipel, Tetanus (Holler Deuteroalbumosen), bei akuter Blenorrhöe (v. Spily,

Koli- und Typhusvakzine, Possek), bei Grippe (Strepto- und Pneumokokkenserum (Frey und Isaak, v. d. Velden, Hoffmann und Keuper), Diphtherieserum (Bettinger), Rekonvaleszentenserum (Pfeiffer). Von anderen Proteïnen wurde besonders die Kuhmilch und in neuester Zeit Aolan — ein von der Firma Beiersdorf hergestelltes keim- und toxinfreies Milcheiweißprodukt — und Terpentinöl bei den verschiedensten Infektionen verwendet. Saxl hat durch Milchinjektionen den Verlauf des Typhus abzukürzen vermocht. Auffallend ist auch bei dieser Krankheit die von R. Schmidt hervorgehobene Euphorie nach den Injektionen und die Aufhellung des Sensoriums. Adler konnte durch Milchinjektionen die Zahl und Beschaffenheit der Stühle und das subjektive Befinden bei Cholera- und Dysentriekranken günstiger gestalten. Gute Heilerfolge berichtet Döllken bei frischer Dysenterie, bei Purpura und Weil'scher Krankheit. R. Müller und Weiß konnten die Beobachtung machen — bestätigt später durch Reichenstein u. a., daß bei venerischen Affektionen, wie Bubonen nach Ulcus molle und gonorrhöischen Komplikationen nach Injektionen von Milch zunächst mit erhöhter Schmerzhaftigkeit und verstärkten Entzündungserscheinungen reagierten, dann aber bedeutend rascher zurückgehen oder eingeschmolzen wurden.

Friedländer hat mit Erfolg Konjunktividen mit intraglutäalen Injektionen von 10 ccm Milch behandelt, Rosenstein Trachom, L. Müller und Berneaud Iritiden. Über geradezu überraschende Erfolge berichtet Berneaud in neuester Zeit bei Keratitis ekzematosa. Mitunter genügte eine Injektion, um die Patienten beschwerdefrei zu machen. Gut, teilweise auch direkt verblüffend, waren die Heilresultate bei Gonorrhöe konjunktivitis, die bereits von L. Weiß, Nußbaum, v. Pflugh und Haab u. a. auch schon erzielt waren.

G. Alexander und Gombert verwandten die Injektionen von 5 ccm Milch bei akuter und subakuter Otitis media und Nebenhöhlenentzündungen mit sehr günstigem Erfolge.

Als im Herbst 1918 die Grippe ihre furchtbaren Opfer forderte, da lag es nahe, auch bei dieser Infektionskrankheit einen Versuch mit der parenteralen Einverleibung mit Milch zu

machen. Über günstige Erfahrungen berichten v. d. Velden, Hoffmann und Keuper, Kirchner, Patschowski, Plitz, Meuger u. a. Wenn auch sämtliche Fälle nicht zur Heilung kamen, so war doch meistens der günstige Einfluß der Milchinjektionen unverkennbar. Besonders warm empfohlen werden Milchinjektionen von Isaak bei Grippe mit Pseudomembranbildung. Isaak hatte bei derartigen Fällen eine schnelle Abstoßung der Membranen und glatte Heilung gesehen.

Auf der Proteïnkörpertherapie fußend, stellte Klingmüller Versuche mit Terpentinölinjektionen an und berichtet im Anschluß daran über gute Erfolge bei den verschiedensten Hauterkrankungen. Klingmüller will bei seinen Injektionen gute Heilerfolge gesehen haben bei Trichophytie, Furunkulose, Schweißdrüsenabszessen in der Achselhöhle und Bubonen. Während einige Autoren die günstigen Erfolge mit Terpentininjektionen bestätigen konnten (Karo, Schedler, Zöpnitz, Seller u. a.), halten andere die Injektionen in Verbindung mit einer Lokalbehandlung für nutzbringend (Pürkhauer, Fische, F. M. Müller, Holzhäuser, Werner u. a.).

Schon früher bedeutete das Vorgehen Edelmanns bei der Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus die Kombination zweier therapeutischer Prinzipien. Edelmann hat den Gedanken gehabt, bei Polyarthritis akut gleichsam auf die Wirksamkeit des Natrium salizylikum durch Milchinjektionen den Organismus im Sinne einer Sensibilisierung vorzubereiten. Und in der Tat gibt Edelmann an, daß er erstaunt war, die Fieberdauer sehr beträchtlich abzukürzen. Die kombinierte Proteïnkörpertherapie ist auch in der von v. Wagner, nachdem schon früher Binswanger Versuche mit Kolivakzinen und Deuteroalbumosen gemacht hatte, eingeführten Tuberkulin-Quecksilberbehandlung der progressiven Paralyse realisiert, später Nonne, Krauer u. a. Schon nach bloßen Tuberkulininjektionen sah v. Wagner oft bedeutende Remissionen und Stillstände im Verlauf der Psychose. Die Verbindung mit Hg ergab noch bessere Resultate, da durch diese Therapie sowohl die Ursache der Krankheit getroffen, als auch der Organismus in seiner Widerstandskraft gefördert wird.

Auch Kyrle, ebenso Schreiber hat sie bei primärer und sekundärer Lues in Anwendung gebracht. Er verwendet als Proteïnkörper ebenfalls die Milch; es war auffallend, welche geringe Mengen von Quecksilber bei solchen kombiniert behandelten Fällen nötig waren, um Patienten symptomfrei zu machen und die Wassermann'sche Reaktion zum Verschwinden zu bringen. — Die Wirksamkeit der kombinierten Proteïnkörpertherapie zeigen auch Beobachtungen Schimerts, daß bei Tropenfieber nach Eigenseruminjektionen die vorher unwirksame Chinintherapie von Erfolg war. Weiß erhielt bei kombinierter Milch-Gonargin-Behandlung der Gonorrhöe noch bessere Resultate als mit bloßer Milchinjektion.

Die spezifische Serumtherapie von Infektionen hat auch teilweise ihre Wurzel in der unspezifischen Proteïnkörpertherapie. Die günstigen Berichte einiger Autoren, die Infektionskrankheiten mit normalem Serum behandelten, oder vergleichweise spezifisches Serum und Normalserum verwendeten, sind Beweise für diese Auffassung; z. B. Reiß und Herz bei Scharlach Normal- und Rekonvaleszentenserum, Singer bei Dysenterie Immunserum und gewöhnliches Pferdeserum, Koller bei Typhus Rekonvaleszenten-Pferdeserum und Pleuraexsudat, v. d. Velden, Frey und Isaak, Streptokokken- und Pneumokokkenserum bei Grippe, Pfeiffer und Bettinger Rekonvaleszenten- bezw. Diphtherieserum bei Grippe. Besonders hervorheben möchte ich noch die in jüngster Zeit mit normalem Pferdeserum bei Diphtherie von Bingel gemachten Erfahrungen (bereits 1895 auch von Bertin). Danach hat Bingel keine nennenswerten Unterschiede in den Erfolgen des antitoxischen Diphterieheilserums gesehen. Tierversuche Friedbergers standen diesen Ergebnissen diametral gegenüber, desgleichen Nachprüfungen bei Diphtherie am Menschen von Feer, Klotz, Czerny, Strümpell u. a.

In der Dermatologie wurde die unspezifische Wirkung des Serums bei zahlreichen Dermatitiden mit Erfolg verwendet (Urtikaria, Prurigo, Ekzem, Pemphigus u. a.).

Einen weiteren Indikationsbereich der Proteïntherapie, in denen bereits reichliche Erfahrungen vorliegen, sind primäre

Erkrankungen des Blutes und vor allem Blutungen der verschiedensten Ätiologie. So können Milchinjektionen bei Fällen perniziöser Anämie oft eine auffallende Besserung des Wohlbefindens nach sich ziehen. Schimmmert berichtet von guten Erfolgen bei schwerer Propikaanämie und Kachexie nach Eigenseruminjektionen.

Auch die styptische Wirkung der parenteralen Zufuhr von Proteïnen verdient hervorgehoben zu werden. v. d. Velden besonders zeigte, daß fast alle von den verschiedensten Autoren angegebenen Styptika von Eiweißnatur prinzipiell dieselbe Wirkung haben in Bezug auf die Gerinnungsvorgänge im Blut: Beschleunigung der Gerinnung und Vermehrung des Fribinegengehaltes des Blutes tritt ein, wenn man nach den Vorgängen von Weil Serum, oder Pepto nach Nolf, oder Gelatine, Kasein usw. injiziert. Genau das gleiche tritt nach der von R. Schmidt zur Blutstillung anempfohlenen Milchinjektion ein.

Geradezu glänzende Erfolge hatte Döllken bei Purpura, schnelle Wirkung bei Weil'scher Krankheit und deutliche und sichere bei frischen Fällen von Dysenterie.

Döllken hat dann die Indikationen der Proteïnkörpertherapie auf neurologischem Gebiete ausgedehnt und auch bei Tabes durch Tuberkulin, Pyozyaneusvakzinen u. a. weitgehende Besserung der Ataxie und der lanzinierenden Schmerzen erzielt.

Ein großer Nachteil der Milchinjektionen beruht in der mangelhaften Dosierbarkeit dieser Flüssigkeit. Zahlreiche Analysen haben ergeben, daß die Zusammensetzung der Milch erheblichen Schwankungen ausgesetzt ist. Wir würden all diesen Nachteilen aus dem Wege gehen, wenn es gelänge, den Körper aus der Milch herauszufinden, dem wir in erster Linie die Hauptwirkung verdanken, und wenn weiter diese Substanz in löslicher, immer gleichmäßiger Form und damit gut dosierbar herzustellen wäre.

Lindig glaubt nur im Kasein den Stoff gefunden zu haben, der diesen Forderungen entspricht. Von guten Heilerfolgen mit Kaseininjektionen berichtet er bei postpuerperalen und postabortiven septischen Erkrankungen sowie bei gonorrhöischen und tuberkulösen Adnexerkrankungen.

E. F. Müller bestreitet, daß das Kasein die allein wirkende Substanz ist, wie er durch Versuche festgestellt hat. Er benutzte ein von der Firma Beiersdorf zu diesem Zwecke hergestelltes Milchserum; das eine haltbare und von Kasein befreite Milch darstellte. Einspritzungen mit diesem kaseinfreien Milchserum ergaben besonders bei gonorrhöischen Prozessen ganz ähnliche Wirkungen wie die Kaseinlösungen, die beide im Prinzip wie in der Art ihrer Wirkung auf den Organismus wieder den Milchinjektionswirkungen nahestehen, ohne jedoch deren Intensität zu erreichen. Aus diesen Beobachtungen glaubt Müller den Schluß ziehen zu können, daß es sich bei der parenteralen Zufuhr von Milch oder deren Bestandteilen nicht um spezifische Wirkung bestimmter Faktoren, sondern um einen Fremdkörperreiz handelt.

Müller glaubte durch Untersuchungen den Nachweis erbracht zu haben, daß jede dem Körper parenteral einverleibte organische Substanz, mag es ein Bakterium, ein Serum, eine Aufschwemmung abgetöteter Keime oder Eiweiß tierischer oder pflanzlicher Zellen sein, eine aktive myeloische Reaktion erzeugt. Er glaubt ferner bewiesen zu haben, daß im Körper tätige Kräfte diese Mehrleistung des Knochenmarks zu jedem im Körper vorhandenen Infektionsstoffe hinleiten und an diesen Infektionsherd einen zur Heilung führenden Vorgang unter sichtbarer Herdreaktion einleiten.

Auch der angeführte sterile Proteïnkörper sowie das empirisch gefundene Terpentin oder Krotonöl gelten nach Müllers Ansicht in diesem Sinne als Infektionsstoff und teilen auch durch die sterile Eiterung der Knochenmarksenergie.

Es kam jetzt Müller darauf an, ein Eiweißpräparat zu finden, das ohne Schädigung die gestellten Anforderungen erfüllt.

Neue Untersuchungen über das Kuhmilcheiweiß haben nun in diesem Sinne zu erfolgreichen Resultaten geführt. Ein solches aus Kuhmilch hergestelltes Präparat, welches von allen schädlichen Nebenbestandteilen frei ist und in der für Einspritzungen geeignetsten Form mit dem geschützten Namen „Aolan“ bezeichnet wird, bringt die Firma Beiersdorf in Hamburg in sterilen Ampullen in den Handel.

Seine ersten Versuche mit Aolan machte Müller bei der Behandlung der Trichophytie. Er spritzte 8—10 ccm Aolan intraglutäal ein und sah nach einigen Stunden eine deutliche Herdreaktion eintreten, die mit mäßiger Schwellung der befallenen und Rötung der umgebenden Partie einherging. Die Blutleukozyten stiegen an und erreichten nach einigen Tagen Zahlen bis zu 30000 und mehr im Kubikmillimeter, während am Krankheitsherd deutliche Heilungsvorgänge zu beobachten waren. Diese zeigten sich in zentraler Einschmelzung der Infiltrate und in Abstoßung der Borken mit leichtem Jucken und Stechen der befallenen Stellen. Nahmen die Symptome ab und verschwand die Rötung, so sah Müller dann ein Abklingen der myeloischen Reaktion. Eine zweite Injektion wurde erst nach einer Untersuchung der Blutleukozyten gegeben. Erst wenn festgestellt war, daß die Zahlen der Leukozyten ein Abnehmen oder Gleichbleiben aufwiesen, wurde eine solche gegeben. Dadurch wollte man das Zusammenfallen einer Injektion mit einem neuen selbständigen Anstieg verhüten und somit das eventuelle Auslösen eines anaphylaxieähnlichen Shoks. Um die im Körper tätigen Kräfte nicht vom Orte der Erkrankung durch körperliche Anstrengungen abzulenken, mußten die Patienten, um den Heilungsverlauf zu fördern, Bettruhe einhalten. Mit Ausnahmen von 5 frischen Fällen hat Müller 75 Patienten mit chronischer, tiefer Trichophytie, die zuvor schon monatelang jeder schweren Therapie getrotzt hatten, in 2—3 Wochen zu vollständiger Heilung gebracht. Lokal wurde keiner der Fälle behandelt. Nur wurden, um ein Verschleppen des Eiters zu verhindern, trockene bezw. feuchte Deckverbände angelegt. Am Schlusse seines ersten Berichtes führt Müller dann einige Krankengeschichten auf. Müller hatte bei der Behandlung der tiefen Trichophytie mit Aolan die Beobachtung gemacht, daß bei gleichzeitigem Vorhandensein von oberflächlichen Pilzherden diese nach den Einspritzungen reagierten, zu jucken begannen und dann ohne Rest abheilten. Dies veranlaßte ihn, Aolan auch bei oberflächlichen Pilzerkrankungen in Anwendung zu bringen. Sämtliche 12 Fälle von Herpes tonsurans wurden in dieser Weise mit Erfolg behandelt. Die guten Erfolge Müllers bei der

Trichophytie fand Reese bei 175 mit Aolan behandelten Patienten bestätigt. In der Regel genügten 3 Injektionen mit 10 ccm Aolan, um die an Trichophytie Erkrankten ohne jede Lokalbehandlung in durchschnittlich 3 Wochen zur Heilung zu bringen. Wenn auch die oberflächlichen Trichophytien der Behandlung in vereinzelten Fällen länger trotzten, so wurden diese (in einem Falle erst nach der 7. Injektion) alle restlos geheilt.

Obwohl Antoni bei der Behandlung der Trichophytie mit der kombinierten Jodkali-essigsaure Tonerdetherapie recht gute Erfolge gehabt hatte, versuchte er auf Anregung von Müller Aolaneinspritzungen. Antoni machte die Injektionen nach den Angaben Müllers und kam zu den gleichen Resultaten, — keine lokale Reizung an der Injektionsstelle, Herdreaktion am Orte der Erkrankung, dann Abheilung, Leukozytose. Für die Behandlung der tiefen Trichophytie hält Antoni das Aolan für einen großen Gewinn und empfiehlt es aufs wärmste. Auf Grund seiner guten Erfahrungen bei den Hautpilzerkrankungen, ging Müller einen Schritt weiter. Er verwandte Aolan bei den chronischen Staphylokokkenerkrankungen der Haut. Dabei war sein Gedankengang folgender: Da jeder parenteral einverleibte Proteïnkörper einen unmittelbaren Reiz auf das Knochenmark ausübt, und da diese willkürlich auslösbare myeloische Reaktion stets an diejenigen Stellen im Körper geleitet wird, die eine infektiöse Substanz enthalten, so muß auch hier die Möglichkeit der Anwendung gegeben sein.

Ohne jede äußere Behandlung heilte Müller mit Aolaninjektionen zwei Fälle mit Furunkulose, zwei mit Sykosis staphylogenes und je eine mit Pyodermie des Nackens bezw. Ekzema sykosiforme. Auch hier das übliche Bild: ein scheinbares lokales Aufflackern des Krankheitsprozesses nach der Aolaninjektion, dann deutlich sichtbare Heilungsvorgänge, Leukozytose. Kontraindikationen bilden an anderer Stelle des Körpers vorhandene Infektionsherde (Spitzentuberkulose), bei denen eine Zuführung von Leukozyten und Antikörper im Sinne einer Aktivierung unerwünscht ist.

Das Verfahren der willkürlichen Erhöhung der allgemeinen Abwehrvorgänge durch parenterale Aolaninjektionen verwandten

Müller und Salewski bei infizierten Flächenwunden und bei der Grippe. Nach parenteraler Aolaneinverleibung trat bei großen infizierten Wunden mit Bazill. diph. oder Staphylokokkus pyogenes aureus oder Pyozyaneus schnelle Wundreinigung und Abheilung ein.

Bei verhältnismäßig frischen Grippefällen lösten die Aolaninjektionen, da es sich vorwiegend um Verwundete der chirurgischen Station handelte, schon nach wenigen Stunden lokale Wundreaktionen aus, während diese bei schweren Fällen in verhältnismäßig späten Stadien ausblieben. In dem Auftreten der lokalen Reaktionen sehen Müller und Salewski eine Steigerung der Knochenmarksfunktion. Die auftretende Leukozytose unterstützt diese Ansicht Während sie glauben, aus dem Fehlen dieser Lokalreaktionen bei sehr schweren Fällen mit Sicherheit schließen zu können, daß es bei einer in späteren Stadien bereits eingetretenen Lähmung der immunisierenden Organe auf diesem Wege mit keinem Mittel mehr möglich ist, die Anwehr durch einen Reiz neu aufzupeitschen. Um nutzen zu können, halten sie daher das sehr frühe Einsetzen der Aolantherapie für nötig und sind der Meinuug, daß man auf diese Weise die Krankheit abkürzen und vor Komplikationen bewahren kann. Von den 50 so behandelten Fällen verliefen nur zwei mit Komplikationen. In diesen Fällen handelte es sich um eine Pneumonie beider Unterlappen, die aber im Verhältnis zu den Pneumonien auf anderen Stationen einen günstigeren Verlauf nahm. Sämtliche an Grippe Erkrankten kamen zur Genesung.

In jüngster Zeit sind an der Hautabteilung zu Marburg von Ruete Versuche mit Aolaninjektionen bei Hautpilzerkrankungen und eitrigen, entzündlichen Prozessen der Haut angestellt worden. Bisher wurden 21 Fälle von Trichophytie, zwei mit Furunkulose und je einer mit Ekthyma, beziehungsweise Impetigo behandelt. Während die an Ekthyma, Impetigo nnd Furunkulose erkrankten Patienten nach einer beziehungsweise zwei Aolaninjektionen glatt zur Heilung kamen, war der Verlauf bei den an Trichophytie Erkrankten ein nicht so günstiger. Von den 21 Trichophytiepatienten konnten nur 8 Fälle unter Ausschluß einer Lokaltherapie geheilt werden, die übrigen 13 wurden dann durch

kombinierte Behandlung sehr schnell zur Genesung gebracht, sodaß auch in diesen hartnäckigen Fällen eine günstige Beeinflussung der Heilungstendenz festzustellen war.

Das Aolan wurde in Dosen von 10 ccm intraglutäal unter aseptischen Kautelen und unter Vermeidung der großen Gefäße injiziert. Subjektiv wurde nur in einem Falle nach der zweiten Injektion über Brennen im Hals und ein anderes Mal über Schmerzen an der Injektionsstelle geklagt, sonst war das Allgemeinbefinden nie gestört. Im allgemeinen trat keine Temperatursteigerung auf. Nur einmal stieg die Temperatur nach der dritten Injektion auf 38,8, eine gleiche Beobachtung, die Döllken nach der dritten oder vierten Milchinjektion bei der Weil'schen Krankheit hie und da gemacht hat. Die von E. Müller in den Vordergrund der Erscheinung gestellte Leukozytose blieb in einigen Fällen ganz aus, in anderen trat sie in nur mäßigen Graden auf und nur einmal war sie in ausgesprochenem Maße vorhanden (Leuk. 27000). Das Ausbleiben der Leukozytose war früher schon von Plitz nach Milchinjektionen bei Grippe beobachtet. In den günstig verlaufenden Trichophytiefällen machte sich die Injektionswirkung am Orte der Erkrankung folgendermaßen geltend. Es trat eine Veränderung der infiltrativen Prozesse ein, die in der Regel um so auffallender war, je ausgeprägter die Entzündungserscheinungen waren. Die Knoten flachten ab, zeigten, wenn sie vorher genäßt hatten, Neigung zu trockner Krustung und Schuppenbildung. Das Spannungsgefühl ließ nach. In anderen Fällen steigerte sich zunächst die vorhandene Entzündung unter der Einwirkung der ersten Injektionen zu erhöhter Eitersekretion, zu stärkerer Rötung und Schwellung, um dann unter den folgenden Aolaninjektionen schnell abzukrusten und an Prominenz zu verlieren. In der Mehrzahl der Fälle aber nahmen die Entzündungserscheinungen an Intensität zu, die Infiltrate vergrößerten sich, Eiter- und Krustenbildung waren vermehrt. Nur eine kombinierte Behandlung führte zum Ziele. Überraschende Wirkung war bei zwei an Furukulose erkrankten Patienten festzustellen. Zahlreiche kleine und größere Furunkeln mit stark infiltrierter Umgebung befanden sich auf beiden unteren Extremitäten. Schon 24 Stunden

nach der ersten Injektion neigten die größeren mehr oder weniger zur Erweichung, während bei den kleineren Furunkeln sich Anzeichen einer stärkeren Entzündung, intensivere Rötung und heftigere Schmerzen bemerkbar machten. In den nächsten Tagen entleerte sich aus den vollständig eingeschmolzenen Furunkeln dicker Eiter, worauf es dann zur schnellen Abheilung kam. Die Entzündungserscheinungen an den kleineren Furunkeln klangen nach einigen Tagen ab und eine vollständige Resorption trat ein. Nur eine bezw. zwei Aolaninjektionen waren notwendig, um in 14 Tagen beide Furunkulosen ohne jede Lokaltherapie zu heilen. Ein Rezidiv oder ein Wiederaufflackern des Prozesses trat nicht ein.

Zusammenfassend kann man wohl sagen, daß das Aolan in vielen Fällen von Entzündungen und Eiterungen der Haut imstande ist, dieselben zu beeinflussen oder zur Heilung zu bringen. Der Auffassung E. Müllers und Zalewskis, die in der reinen myeloischen Reaktion mit seiner Folgeerscheinung der Leukozyten die alleinige Heilwirkung sieht, tritt schon Döllken entgegen. Er hält die Leukozytose nur für ein Symptom, die keine Maßmethode bieten kann und ihm erscheint bei den ungleichen Befunden die Hypothese Müllers von der Knochenmarkswirkung noch nicht genügend fundiert. Es ist daher wohl anzunehmen, daß die Wirkung des Aolans und im weiteren Sinne die aller anderen Proteïnkörper auf der von Weichardt angegebenen Theorie der Protoplasmaaktivierung basiert. Durch die parenterale Einverleibung des Aolans tritt eine Wirkung auf das Protoplasma aller Zellen ein, die zu einer Umstimmung des ganzen Organismus führt — starke Resistenzerhöhung der Organe, Vermehrung der Antikörper, schneller Abbau und rasche Eliminierung der erkrankten Zellen und deren Produkte — wodurch dann eine Heilung zustande kommt.

Wenn es auch an scharfen Einwendungen gegen die uferlose Anwendung der Indikationsstellung für die Proteïnkörpertherapie von Seiten verschiedener Autoren (Weichardt, Döllken) nicht gefehlt hat, so muß andererseits doch hervorgehoben werden, daß die Proteïnkörpertherapie mit Einschluß des Aolans bei einzelnen Infektionskrankheiten hervorragendes

geleistet hat, sodaß man wohl sagen kann, sie stellen eine wertvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes dar.

Literatur.

1. Antoni, Dermatolog. W., Band 67, 1918.
2. Bernaud, Sitz d. med. Ges. in Kiel, 15 V., 19.
3. Bessau, Deutsch. med. Woch. 1916, Nr. 17.
4. Bingel, Münch. med. Woch. 1918, Nr. 48.
5. Bruck, Münch. med. Woch. 1918, Nr. 13.
6. Conradi und Bieling, Deutsch med. Woch. 1916, Nr. 42.
7. Czerny, Berl. klin. Woch. 1919, Nr. 42.
8. Döllken, Berl. klin. Woch. 1913, Nr. 21; 1919, Nr. 46 u. 47.
9. von Dziembowsky, Deutsch. med. Woch. 1915.
10. Edelmann, Wiener klin. Woch. 1917, Nr. 10 u. 16; Münch. med. Woch. 1917, Nr. 51.
11. Feer, Münch. med. Woch. 1919, Nr. 13.
12. Fische, Wiener klin. Woch. 1919, Nr. 21.
13. Fleckseder, Wien. klin. Woch. 1916, Nr. 21.
14. Fränkel, Deutsch. med. Woch. 1893, S. 985.
15. Friedberger, Berl. klin. Woch. 1919, Nr. 7.
17. Gombert, Münch. med. Woch. 1918, Nr. 37.
18. von Gröer, Münch. med. Woch. 1915, Nr. 39; Wien. klin. Woch. 1915, S. 686.
19. Haab, Münch. med. Woch., 1918, Nr. 24.
20. Herzfeld, Berl. klin. Woch. 1919, Nr. 42.
21. Hoffmann, Deutsch. med. Woch. 1919, Nr. 4.
22. Hoffmann und Kauper, Deutsch. med. Woch. 1919, Nr. 4.
23. Hohlweg, Münch. med. Woch. 1915, Nr. 5.
24. Hoke, Doberauer und Pitroff, M. G. d. Ärzte in Böhmen 1915.
25. Holler, Medizin. Klinik 1915 Nr. 23 u. 24.
26. Holzhäuser und Werner, Deutsch. med. Woch. 1918, Nr. 45.
27. Isaak, Therapeut. Monatshefte, März 1919.
28. Kaznelson, Berl. klin. Woch. 1917 in Therap. Monatshefte 1917.
29. Karo, Deutsch. med. Woch. 1919, Nr. 10.
30. Klingmüller, Deutsch. med. Woch. 1917, Nr. 4; Münch. med. Woch. 1918, Nr. 33.
31. Klotz, Berl. klin. Woch. 1919, Nr. 42.
32. Koller, Beitr. zur Klinik der Infektionskrankh. 1917, Bd. VI.
33. Kraus, Wiener klin. Woch. 1914, Nr. 45; 1915, Nr. 26 u. 51; 1916, Nr. 17; 1917, Nr. 16; Dermatol. Woch. 1918, Bd. 67.
34. Kraus und Mazza, Deutsche med. Woch. 1914, Nr. 3; 1915, Nr. 39.
35. Kyrle, Wien. klin. Woch. 1917, Nr. 22.
36. Lindig, Münch. med. Woch. 1919, Nr. 33.
37. J. Löwy, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 120.
38. Lüdke, Münch. med. Woch. 1915, Nr. 15.
39. Maixner und v. Derastello, Medizin. Klinik 1915, Nr. 1.
40. Mayer, Medizin. Klinik 1916.

41. E. F. Müller, Therapie d. Gegenwart, Juni 1918; Medizin. Klinik 1918, Nr. 28 u. 47; Münch. med. Woch. 1919, Nr. 43; Dermatol. Woch. 1918, Bd. 67.
42. E. F. Müller in Zalewski, Münch. med. Woch. 1919, Nr. 7.
43. Müller, Wien. klin. Woch. 1916, Nr. 27; 1918, Nr. 34.
44. Müller und Weiß, Wien. klin. Woch. 1916, Nr. 9.
45. F. M. Müller, Münch. med. Woch. 1918.
46. R. Müller, Wien. klin. Woch. 1919, Nr. 30.
47. Münzer, Prag. Ver. d. Aerzte, Sitzung am 17. 1. 19.
48. Nolf, Münch. med. Woch. 1917.
49. Nonne, Münch. med. Woch. 1915, Nr. 9.
50. Nußbaum, Medizin Klinik 1918.
51. Ogata, Zieglers Beitrag Bd. 52 u. 53.
52. Paltauf, Wiener klin. Woch. 1915, S. 631.
53. Patschowski, Münch. med. Woch. 1919, Nr. 26.
54. von Pflugk, M. f. Hyg. und Ther. des Auges 1918.
55. Possek, Wien. klin. Woch. 1917, Nr. 3.
56. Plitz, Therapie d. Gegenwart, März 1919.
57. Pürkhauer, Deutsch. med. Woch. 1919, Nr. 3.
58. Heese, Münch. med. Woch. 1919, Nr. 27.
59. Reibmayr, Münch. med. Woch. 1915, Nr. 18.
60. Reiß und Hertz, Münch. med. Woch. 1915, Nr. 35.
61. Rosenstein, Medizin. Klinik 1917, Nr. 7.
62. Reichenstein, Wien. klin. Woch. 1919.
63. Ruete, Dermatol. Zeitschrift 1919, Nr. 1.
64. Rumpf, Deutsch. med. Woch. 1893, S. 987; 1898, Nr. 41.
65. Saxl, Wiener klin. Woch. 1916, Nr. 30 u. 33; Münch. med. Woch. 1916, Nr. 3.
66. Schaller, Münch. med. Woch. 1918, Nr. 31.
67. Schedler, Münch. med. Woch. 1918, Nr. 51.
68. Sellet, Deutsch. med. Woch. 1918, Nr. 57.
69. Singer, Münch. med. Woch. 1915, Nr. 9.
70. Strümpell, Berl. klin. Woch. 1919, Nr. 42.
71. Szily und Sternberg, Münch. med. Woch. 1917, Nr. 4.
72. Schimert, Wien. klin. Woch. 1917, Nr. 14.
73. Schmidt, Medizin. Klin. 1916, Nr. 7; Prag. med. Woch. 1915, Nr. 14.
74. H. E. Schmidt, Berl. klin. Woch. 1919, Nr. 3.
75. Schubert, Zeitschrift f. Hygien. 1919, Nr. 24.
76. v. d. Velden, Archiv f. klin. Medizin 1914, Bd. 114.; Deutsch. med. Woch. 1918, Nr. 52; Berl. klin. Woch. 1919, Nr. 21.
77. Wagner v. Jauregg, Wien. klin. Woch. 1917, Nr. 4.
78. Weichardt, Münch. med. Woch. 1907, Nr. 39; 1915, Nr. 45; 1918, Nr. 22.
79. Weichardt u. Schrader, Münch med. Woch. 1919, Nr. 11.
80. Weiß, Münch. med. Woch. 1916, Nr, 48, 1917, Nr. 14.
81. Werner, Wien. klin. Woch. 1915.
82. Zöpnitz, Zentralblatt f. Gynäk. 1919, Nr. 4.
83. Zupnik, v. Müller u. Leiner, Wien. klin. Woch. 1916, Nr. 3.

Lebenslauf.

Ich, Karl August Otto Feuerriegel, wurde am 9. Juni 1879 zu Gandersheim (Herzogtum Braunschweig) als Sohn des Landwirts Franz Feuerriegel und seiner Ehefrau Caroline geb. Vasterling geboren.

Bis zum 9. Jahre besuchte ich die Bürgerschule meiner Heimatsstadt, dann das dortige Realgymnasium bis zur einjährigen Abschlußprüfung. Nach dreijährigem Schulbesuche des Realgymnasiums zu Goslar a. H. bestand ich Ostern 1899 die Abiturientenprüfung.

Zunächst widmete ich mich den Ingenieurwissenschaften und hörte zu diesem Zwecke Vorlesungen an den Hochschulen in München, Hannover und Braunschweig. Unbefriedigt durch meinen bisherigen Beruf und infolge Änderung meiner wirtschaftlichen Verhältnisse ging ich Ostern 1906 zum medizinischen Studium über.

Meine erste Ausbildung bis zum Physikum erhielt ich in Marburg. Nachdem ich dann zwei Semester in München und ein Semester in Halle studiert hatte, kehrte ich Ostern 1910 nach hier zurück. Im Herbst 1912 bestand ich dann meine ärztliche Staatsprüfung. Das praktische Jahr leistete ich ab, teils an der Diakonissenanstalt in Flensburg, teils an der Hebammenlehranstalt in Celle, teils am Bergmannskrankenhaus in Algringen in Lothringen. Nach Erlangen der ärztlichen Approbation im Herbst 1913 ließ ich mich in Algringen als prakt. Arzt nieder, wo ich bis zum August d. J. die Allgemeinpraxis ausübte. Wegen Änderung der politischen Verhältnisse wurde ich am 5. August 1919 von der französischen Regierung aus Lothringen ausgewiesen. Seit dieser Zeit halte ich mich in Marburg zu Studienzwecken auf.

Marburg a. L., den 3. Dezember 1919.

Otto Feuerriegel,
prakt. Arzt.